Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität
(Dir.: Prof. Dr. E. Keeser)

Zur Pharmakologie des Antimons

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität

vorgelegt von

MAX WIELAND
Zahnarzt

Hamburg 1937

Referent: Doz. Dr. med. H. A. Oelkers

Korreferent: Prof. Dr. Keeser

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

DRUCK: A. PREILIPPER, WERKE UND DISSERTATIONEN / HAMBURG 11

Um rein geschichtlich die Anwendung und Kenntnis des Antimons zu verfolgen, müssen wir bei der Geschichte der Medizin überhaupt beginnen. Erste Berichte stammen von den Israeliten, Ägyptern und Arabern, die es zum Schminken in Form von Salben, Stiften oder als Schutzmittel gegen Augenkrankheiten wie das Trachom benutzten. Rohmaterial war meist das Sulfid, der Grauspießglanz. Die alte indische Medizin verordnete bereits das Metall innerlich gegen Würmer. *Hippokrates* (um 400 v. Chr.) kannte die abführende Wirkung des Antimons und empfahl es bereits. Auch zu Beginn unserer Zeitrechnung waren den Ärzten die Antimonalien als säftereinigende Mittel bekannt. Um 100 empfehlen *Sovanus* und *Dioskorides* die innerliche Anwendung in Form des Vinum stibiatum.

Galen (131—200) empfahl das Antimon zur allgemein prophylaktischen Anwendung. Aus dem Mittelalter stammt die Kenntnis vom „Antimonium". Es wird als Augensalbe, als trocknendes, blutstillendes und fäulniswidriges Mittel gerühmt. Der Grauspießglanz diente äußerlich zur Behandlung von Wunden und Geschwüren. Er wurde gegen Pest, Pocken und andere Fiebererkrankungen angewandt.

Im 16. Jahrhundert entbrannte mit der Bildung der Schule der Iatrochemiker ein Streit, der die Bedeutung des Antimons gewaltig hob. Theophrastus Bombastus *Paracelsus* (1493—1541) nannte das Antimon ein Heilmittel mit „unerschöpflichen Tugenden". Dann erschien die Schrift „Der Triumphwagen des Antimons" unter dem Namen Basilisus Valentinus von Johann *Thölde* 1604 herausgegeben, wodurch das Antimon eine geradezu führende Stellung als Heilmittel erlangte. Es entstanden neue Präparate, und 1530 wurde der Brechweinstein (Tartarus stibiatus) von Adrian v. *Mynsicht* in die Therapie eingeführt und erlangte die größte Bedeutung.

Gegen den Gebrauch des neuen Mittels, das nicht nur wegen seiner brecherregenden Wirkung, sondern auch zur Behandlung von Syphilis, Aussatz, Krebs, Wechselfieber und anderen Krankheiten in weitestem Maße angewendet wurde, wandten sich die Anhänger *Galens*. Das Antimon wurde Gegenstand eines ein Jahrhundert dauernden Kampfes zwischen der modernen Richtung der Iatrochemiker und dem Dogma der Galeniker. 1566 wurde die Anwendung des Antimons durch das französische Parlament verboten. Der Beschluß wurde jedoch 1666 aufgehoben, und gegen Ende des 17. Jahrhunderts hat das Antimon eine feste und kaum bestrittene Stellung im Arzneischatz. Bis 1860 ist Brechweinstein in hohen Dosen als antiphlogistisches Mittel im Gebrauch. Dann allerdings wird die Anwendung eingeschränkt, und 1903 ist bei *Pentzoldt* das vernichtende Urteil zu lesen: „Entbehrlich, da es nur ein zwar wirksames, aber unzweckmäßiges Brech-

mittel, den Tartarus stibiatus liefert." Die Brauchbarkeit des Brechweinsteins als Emeticum war stark eingeschränkt durch unerwünschte toxische Nebenwirkungen und ebenso die Anwendung als Expectorans. Das Antimon eroberte sich neue Bedeutung als Therapeuticum, als man seine Wirksamkeit auf Trypanosomen bei der Bekämpfung der Tropenkrankheiten erkannte. *Laveran* und *Mesnil* (1902) hatten erstmalig im Tierversuch an mit Trypanosomen infizierten Mäusen mit Natriumarsenicosum die Erreger aus dem Blute zum Verschwinden gebracht.

1906 schlugen *Mesnil* und *Nicolle* Heilversuche vor. *Plimmer, Thomson* und unabhängig davon *Mesnil* und *Brimont* (1907—1908) zeigten die Wirksamkeit des Natrium- und Kalium-Brechweinsteins auf Nagana- und Surra-Trypanosomen bei Ratten.

Der Brechweinstein erzielte bei natürlichen menschlichen und tierischen Trypanosomenerkrankungen (Schlafkrankheit) und spezifisch bei den Leishmaniosen Erfolge. Bei der in ungeheurem Umfange in allen Erdteilen einsetzenden Behandlung mit Tartarus stibiatus stellten sich schwerwiegende Mißstände heraus, indem Tausende durch die üblen Nebenwirkungen des Tartarus stibiatus schwer geschädigt wurden und zum großen Teil zugrunde gingen. Der Brechweinstein führte bei intramuskulärer Injektion zu starker schmerzhafter Gewebsreizung und Nekrose. Die Verabreichung per os war unwirksam, und da die nötige intravenöse Applikation für den Tropenarzt eine außerordentliche Erschwerung bedeutete, wurde dringend die Herstellung besserer, gut verträglicher Antimonpräparate gefordert. Neben einer Herabsetzung der Giftigkeit war eine Erhöhung der Wirksamkeit anzustreben. So setzte man an die Stelle des Kaliums im Kaliumantimonyltartrat andere Leichtmetalle wie Natrium, Lithium. Nach *Fargher* und *Gray*[1] ist beim Lithiumantimonyltartrat die Löslichkeit in Wasser bei 18° 180.0 (für 100 Teile Wasser) im Gegensatz zu 7,2 beim Kaliumantimonyltartrat und die letale Dosis 14,3 (mg Sb/kg) zu 5,7 beim Kaliumantimonyltartrat. Die Giftigkeit ist somit wesentlich herabgemindert. Die Höhe der tödlichen Dosis soll nach diesen Autoren mit der Wasserlöslichkeit der Verbindung ansteigen. Ferner untersuchte man Verbindungen, bei denen das Kalium des Brechweinsteins durch Alkyle, Anilin, Hydrochinon, Chinin, Alkaloide und andere ersetzt war. Weiterhin wurde das Antimonyl mit anderen organischen Säuren, wie Milchsäure, Thioglykolsäure verbunden, immer in dem Bestreben, die Giftigkeit und Nebenwirkungen herabzumindern und schließlich durch Herstellung geeigneter Verbindungen eine Anwendung in der Tropenmedizin zu ermöglichen. Keine der Verbindungen brachte den gewünschten Erfolg.

Inzwischen waren mit der Einführung einer organischen Verbindung in der Arsentherapie weitere Fortschritte erzielt worden. Das Atoxyl *(Béchamp* 1863), ein Derivat der 5-wertigen Arsinsäure (p-amino-phenylarsinsaures Natrium), hatte sich als weniger giftig gezeigt, als seinem Arsengehalt entsprach (*Blumenthal* 1902). *Uhlenhuth* und Mitarbeiter *(Hübener, Woithe, Gross, Bichel, Hoffmann, Roscher, Weidanz, Manteuffel,* 1907—1908) hatten

[1] Fargher, R. G. u. W. H. Gray. The chemotherapy of antimony. Comparison of the antimonyl tartrates with the organic compounds of antimony. Journ. of pharmacol. a. exp. therap. *18*, 341 (1921).

an mit Spirochäten infizierten Tieren die Überlegenheit des Atoxyls gegenüber anorganischen Arsenikalien demonstriert. Auf Grund der guten Erfahrungen mit dem Atoxyl, angeregt durch die günstigen Ergebnisse, die Robert *Koch* bei der Behandlung der Schlafkrankheit mit dem organischen Arsenpräparat erzielt hatte[2], versuchte *Uhlenhuth* zusammen mit *Woithe* bereits 1907 zu einem dem Atoxyl entsprechenden Antimonpräparat zu gelangen. *Uhlenhuth* l. c. wollte „ähnliche Antimonverbindungen" in Gestalt der Stibinsäure herstellen, um zu überlegeneren Antimonheilmitteln auch bei Syphilis und Schlafkrankheit zu kommen. Diese Absicht scheiterte, da die chemische Industrie nicht in der Lage war, solche Präparate herzustellen. Das Resultat war zunächst das atoxylsaure Antimon („Antimonatoxyl"), das bei Dourine, Schlafkrankheit, Hühnerspirillose und Kaninchensyphilis eine schützende und heilende Wirkung entfaltete.

Erst durch die Zusammenarbeit *Uhlenhuths* mit der chemischen Fabrik von *Heyden* (Dresden, Radebeul) gelang es, die gewünschten organischen Antimonpräparate herzustellen (*Uhlenhuth, Kuhn* und *Schmidt*[3]). Von über 150 geprüften Präparaten haben sich in bezug auf die Wirksamkeit bei mit Trypanosomen und Spirochäten infizierten Tieren nur die wenigen nachstehend angeführten Präparate bezüglich der Herabsetzung der Giftigkeit und der Erhöhung der Wirksamkeit dem Tartarus stibiatus gegenüber als überlegen erwiesen.

1. Von der durch Diazo-Synthese gewonnenen p-amino-phenylstibinsäure ausgehend, wurde das dem Atoxyl analog gebaute Präparat, das 5-wertige p-amino-phenyl-stibinsaure Natrium = Stibamin (Präparat *Heyden* 364, *Uhlenhuth* und *Hügel* 1913) hergestellt. Es ist wenig haltbar, ziemlich giftig und zeigt sich bei der Hühnerspirillose unwirksam.

Stibamin.

2. Substitutionen in der Aminogruppe ergaben bessere Resultate. Es gehört hierher als wichtigstes Präparat das Stibenyl = p-acetyl-amino-phenylstibinsaures Natrium (*Lange* 1912, *Uhlenhuth* 1913, *Ramsin* und *Schnitzer* 1924). Es zeigte Erfolge bei Trypanosen, Hühnerspirillose und Kaninchensyphilis.

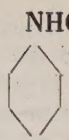
Nach dem Kriege entstanden wichtige Verbindungen durch Substitution am Benzolkern selbst. Vor allem hatte die Einführung der Halogene besonderen Einfluß.

Das Stibosan (*Heyden* 471, *Uhlenhuth* und *Seiffert* 1923, *Uhlenhuth, Kuhn* und *Schmidt* 1925) ist m-chlor-p-acetylaminophenylstibinsaures Natrium.

---

[2] P. Uhlenhuth: Klin. Woschr. 10, 1153 (1931).

[3] P. Uhlenhuth: Th. Kuhn u. H. Schmidt: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene *20*, I (1925).



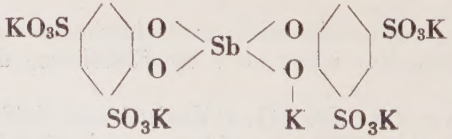
Stibenyl.

Stibosan.

Die Verstärkung der Wirkung ist im Stibamin durch Einführung des Chloratoms in den Benzolkern in m-Stellung zum Antimonrest erreicht worden. Es ist giftiger als Stibenyl, soll aber nach *Kritschensky*[4] die Spirochaeta pallida töten. Die I.G.-Farbenindustrie, die die Herstellung der Antimonpräparate von der Firma *Heyden* übernahm, stellte das Neostibosan (693 B) her, das spezifisch bei der Bekämpfung von Kala-Azar wirkt. Nach *Eichholtz* und *Roehl*[5] hat die Toxicitätsprüfung eine weitgehende Entgiftung ergeben.

War man bisher vom 5-wertigen Antimon ausgegangen, so bot sich der zweite Weg, vom aktiveren 3-wertigen Antimon aus neue Verbindungen zu suchen und die Wirksamkeit durch chemische Bindung zu mildern. Besondere Aufmerksamkeit wurde den Komplexverbindungen des 3-wertigen Antimons geschenkt. Im Tartarus stibiatus, dem weinsauren Antimonylkalium, wird das Antimonoxyd durch die komplexe Bindung an die Weinsäure in Lösung gehalten. Da die meisten Salze des 3-wertigen Antimons in Wasser unlöslich sind, wird der Tartarus stibiatus lediglich seiner Löslichkeit wegen verwendet, nicht der Verbindung mit Weinsäure wegen. Man wählte also an Stelle der Weinsäure andere Komplexbildner. Außerdem wurde an Stelle des Tartarus stibiatus ein neutrales, beständigeres, ungiftiges Komplexsalz des 3-wertigen Antimons dargestellt.

Das Antimosan oder brenzkatechinsulfonsaure Kalium (*Heyden* 661), das ein Brenzkatechinderivat als Komplexbildner hat, erwies sich als besonders wirksam (*Uhlenhuth, Kuhn* und *Schmidt* l. c.) Hiermit gelang es mit großer Regelmäßigkeit, im allgemeinen bei einmaliger Injektion von 2 bis 3 mg, Nagana- und Dourine-kranke Mäuse rezidivfrei zu heilen, während nach Tartarus stibiatus Rezidive auftraten. Wie Neosalvarsan zeigt das Antimosan die Eigenschaft, bei intraperitonealer Zufuhr weniger giftig als bei subkutaner Verabfolgung zu sein. *Bock*[6] nahm an, daß im Organismus eine chemische Veränderung des Antimosans und zwar eine Oxydation dieser Verbindung erfolgt.



Antimosan (*Heyden* 661).

[4] Kritschensky: Klin. Woschr. *13*, 261 (1934).
[5] Eichholtz u. Roehl: Bei H. Schmidt: Zeitschr. f. angewandte Chemie *43*, 969 (1930).
[6] G. Bock: Ztschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten *107*, 396 (1927).

Da das Antimosan noch gewisse Nebenwirkungen zeigte, die auf dem K-Anteil zu beruhen schienen, wurde das K durch das Na ersetzt (*H. Schmidt*[7]). Es entstand das Neoantimosan, das König *Fuad* von Ägypten zu Ehren „Fuadin" genannte Präparat. Es ist ein dreiwertiges Antimonbrenzkatechin-Natrium-Disulfonat (*H. Schmidt*), das bislang einzige Mittel gegen Bilharziosis, und hat für Ägypten die größte Bedeutung erlangt. Bei einem Vergleich der Präparate, denen das fünfwertige Antimon zugrunde liegt, mit denen des dreiwertigen fällt auf, daß die letalen und wirksamen Dosen im allgemeinen bei den ersteren höher liegen als bei den letzteren. Wesentlich ist, daß bei dem fünfwertigen die Trypanosomen erst nach ein bis mehreren Tagen aus dem Blute verschwinden und bei dem dreiwertigen nach etwa 3 Stunden. Die Wirkung bei Stibenyl und Stibosan ist also anders als bei Brechweinstein und Antimosan. Auf Grund der experimentellen Erfahrungen haben sich im ganzen diese Präparate dem Tartarus stibiatus weit überlegen gezeigt und auch in der Praxis weitgehend Anwendung gefunden.

Am ausgedehntesten wurden Antimonpräparate an experimentellen Trypanosomen-Leishmaniosen und Bilharziosis-Erkrankungen erprobt. Bei Leishmaniosis und Bilharziosis wirkt das Antimon spezifisch. Bei Trypanosomen-Infektion und Spriochätosen sind die Arsen- und Antimonwirkungen ungefähr gleichwertig. *Friedberger* und *Joachimoglu*[8], ebenso wie *Uhlenhuth* und Mitarbeiter (l. c.) fanden bei Versuchen mit Einzellern, daß, wie beim Arsen, die dreiwertigen Antimonverbindungen wirksamer sind als die fünfwertigen (s. o.).

Nach den bisherigen Erfahrungen haben sich jedoch die im Tierversuch günstig wirkenden Präparate bei der Anwendung am Menschen nicht den Erwartungen entsprechend bewährt. —

Es seien hier noch kurz die bisherigen therapeutischen Erfolge mit Antimonderivaten gestreift.

Bei Trypanosomenkrankheiten hatten schon 1908 *Uhlenhuth* und *Woithe* eine Kombinationstherapie mit Atoxyl und Brechweinstein in Vorschlag gebracht. Es wurden damit auch gute Erfolge erzielt. Wenn auch mit den neuen Präparaten sich das Antimon nicht als Spezificum gegen Trypanosomenkrankheiten gezeigt hat, verspricht die Kombinationstherapie für die Zukunft Erfolg.

In der Behandlung von Spirochätosen ist das Antimon bereits im Mittelalter als gegen Syphilis wirksam bekannt. 1913 wurde es durch *Uhlenhuth*, *Hügel* und *Mulzer* in die Syphilistherapie eingeführt. Das Stibenyl und Stibosan erwies sich als recht brauchbar. Auch bei Hühnerspirillose und Weilscher Krankheit wurden Erfolge erzielt. Eigentlich praktische Brauchbarkeit bewies das Antimon aber erst bei der Behandlung der Leishmaniosen, wobei es zum Spezificum wurde. Vor Einführung der Antimontherapie gab es kein Mittel zur Bekämpfung der Leishmaniosen. Bei der Anwendung der bekannten Präparate ist zur Bekämpfung des indischen Kala-Azars das 3-wertige Antimosan den stibinsauren Derivaten unterlegen, so daß ein

---

[7] H. Schmidt: Ztschr. f. angewandte Chemie *43*, 963 (1930).

[8] E. Friedberger u. G. Joachimoglu: Über die Abhängigkeit der keimtötenden und entwicklungshemmenden Wirkung von der Valenz. Bioch. Ztschr. *79*, 135 (1917).

definitives Urteil, welches der verschiedenen Chemotherapeutica für eine bestimmte Krankheitsform als das günstigste bezeichnet werden muß, nicht abgegeben werden kann. (*Zimmermann*[9]).

Ebenso wertvoll ist das Antimon bei der Bekämpfung der Bilharziosis, einer in Ägypten endemisch verbreiteten Wurmkrankheit. Es wurden 1928 z. B. nicht weniger als 400 000 Kranke in ägyptischen Krankenhäusern mit Antimon behandelt. Als besonders brauchbar erwies sich hier das Antimosan und das Fuadin. Über die Wirkungsweise des Antimons sowie des Arsens im Organismus den Erregern gegenüber bestehen zwei Theorien:

Ehrlich und seine Schüler nehmen an, daß die Chemotherapeutica in vivo erst in die wirksame Substanz umgewandelt werden und diese dann direkt die Krankheitserreger unschädlich macht.

Uhlenhuth ist der Ansicht, daß das Medikament die Zellen des Körpers zur Abwehr mobilisiert und dann der Organismus von sich aus mit seinen Schutzkräften die Infektion überwindet.

Wirkung des Antimons auf höhere Tiere und den Organismus.

Akute Vergiftung: Bei Fischen trat nach subkutaner Injektion von 0,01 g Brechweinstein nach 1—2 Minuten Erbrechen ein (*Mellinger*[10]). Der Frosch zeigt nach subkutaner Injektion der tödlichen Dosis ebenfalls Erbrechen und Würgebewegungen. Der Tod tritt aber erst nach 5—10 Stunden ein, selbst bei 10facher tödlicher Dosis (*Soloweitschyk*[11]). Beim Kaninchen zeigt sich die Wirkung sehr spät, 15—16 Stunden nach Injektion der tödlichen Dosis (5 mg Sb_2O_3). Bei der Sektion findet man Magen und Darm hyperämisch und die Mesenterialvenen strotzend mit Blut gefüllt (*Soloweitschyk* l. c.).

Beim Menschen werden Speichelfluß, Übelkeit, Erbrechen beobachtet. Es kommt zu Diarrhoen. Größere Gaben bewirken Brechdurchfall, kleinere nur Erbrechen (*Meyerhofer*[12] und *Nobiling*[13]).

Nach *Christopherson* und *Gloyner*[14] ergab die Sektion bei einem an akuter Antimonvergiftung nach 12 Stunden gestorbenen erwachsenen Menschen degenerative Veränderungen in der Leber und im tubulären Apparat der Niere.

Chronische Vergiftung: Mäuse gehen nach subkutaner Injektion nach *Kolle* und Mitarbeitern[15] noch im Verlauf mehrerer Wochen zugrunde. Bei Kaninchen von ca. 2 kg Gewicht, die *Pouchet*[16] während

---

[9] Dr. E. Zimmermann: Klin. Woschr. *9*, 27 (1930).

[10] Mellinger, C.: Beiträge zur Kenntnis des Erbrechens. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiologie *24*, 232 (1881).

[11] Soloweitschyk, J.: Über die Wirkung der Ant.verbindungen auf den tier. Organismus. Arch. f. exp. Pharm. u. Path. *12*, 438 (1880).

[12] Meyerhofer, C. I. C.: Hellers Arch. 1846, 321.

[13] Nobiling: A.: Zeitschr. f. Biologie *4*, 40 (1868).

[14] Christophersen u. Gloyne: The biochemical action of intravenous antimony tartrate injections, Lancet *210*, 227 (1926).

[15] Kolle: Zeitschr. f. Immunitätsforschg. u. exp. Therapie *19*, 66 (1913) u. Deutsche med. Woschr. *39*, 825 (1913).

[16] Pouchet, G.: Sur la localisation et la dissémination de l'antimoine dans l'organisme. Cpt. rend. hebdom. des séances de lacad. des sciences *133*, 526 (1901).

215 Tagen mit insgesamt 3,65 g Brechweinstein fütterte, beobachtete er Parese der Hinterbeine und rote Exkoriationen auf der Haut. Die Tiere hatten während des Versuchs 300 g zugenommen. *Soloweitschyk* (l. c.) stellt nach in 20 Tagen tödlich verlaufender Vergiftung im wesentlichen eine Verminderung der Freßlust und häufige Diarrhoen fest. Bei der chronischen Vergiftung des Menschen durch fortgesetzte perorale Gaben von Brechweinstein herrschen Erscheinungen seitens des Magen-Darmtraktes vor. Ferner findet man allgemeine Schwäche und Abmagerung. Als Leichenbefund werden degenerative Veränderungen vor allem an der Leber beschrieben. Das histologische Bild ist dem bei der chronischen Arsenvergiftung ähnlich. Die Resorptionsmöglichkeit der Antimonverbindungen seitens des Magen-Darmtraktes steht fest.

Brechweinstein soll auch von Rectum, Blase und Vagina aus resorbiert werden können (*Orfila*[17]). Nach Auftragen von Antimonsalben auf die Haut sollen Erbrechen, Herzstörungen zustande kommen (*Meyerhofer* l. c.).

Chittenden und *Blake*[18] haben die Verteilung des Antimons im Körper untersucht und fanden die Hauptmenge in der Leber, nichts im Blut und in den Knochen.

Pouchet (l. c.) fand nach Zufuhr von 0,15 g Brechweinstein in 50 Tagen, 0,35 g in 116 Tagen, 0,4 g in 132 Tagen eine Spur in Haut und Haaren. Über die Ausscheidung des Antimons finden sich zahlreiche Arbeiten. Schon *Orfila* (l. c.) hat festgestellt, daß Antimon nach Verfütterung oder subkutaner Applikation von Brechweinstein rasch in großen Mengen im Harn ausgeschieden wird. *Cloetta*, *Chittenden* und *Blake* (l. c.) bestätigen dieses. Über die Dauer der Ausscheidung sind die Angaben wechselnd. Nach *Brahmachari*[19] ist Antimon im Urin noch am 46. Tage nach der letzten Darreichung nachweisbar. Die Ausscheidung ist von der Urinmenge abhängig. Sie erfolgt im wesentlichen mit dem Harn, und zwar noch lange, nachdem die Darreichung beendet wurde. Antimon wird also im Körper zurückgehalten, und zwar vorwiegend in der Leber.

Caillol de Poucy und *Livon*[20] untersuchten den „Stoffwechsel" bei chronischen Antimongaben an der Katze und vermißten die für Arsen charakteristische Gewichtszunahme. *Chittenden* und *Blake*[21] dagegen fanden bei Hühnern eine Vermehrung des Körpergewichtes, besonders Zunahme des Lebergewichtes, während ein Kaninchen unter denselben Versuchsbedingungen abnahm. *Gähtgens*[22] hat den Einfluß auf den Stickstoffumsatz untersucht. Er fand unter Brechweinstein eine erhebliche Steigerung der Stickstoffausscheidung und eine geringe, aber deutliche von Schwefel und Phosphor.

---

[17] Orfila, M.: Lehrbuch d. Toxikologie. Bearbeitg. v. G. Krupp, Braunschweig 1854.

[18] Chittenden, R. H., u. Blake, I. A.: Stud. from the labor. of physiol. chem. Sheffield scientific scool of Yale University *2*, 68 (1887).

[19] Brahmachari, Cl. N.: Indian journ. of med. research *11*, 829 (1924).

[20] Poucy, C. de, u. Livon, Ch.: Cpt. rend. hebdom. des scéances de l'acad. des sciences *95*, 695 (1882).

[21] Chittenden, R. H., u. Blake, I. A.: Studies from the laboratory of Physiol. Chem. Yale-University *3*, 106 (1889).

[22] Gähtgens: Zur Kenntnis d. Antimonwirkg. Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft *18*, 321 (1876).

Weitere Untersuchungen finden wir bei *Chittenden* und *Blake* (l. c.). Die Stickstoffausscheidung ist während der Zufuhr von Sb_2O_3 ein wenig erhöht. Die Verf. sprechen der nichttoxischen Gabe einen Einfluß auf den Stoffwechsel der stickstoffhaltigen Substanz ab.

Die Tatsache der Gewöhnung an Arsen ließ dieselbe Frage beim Antimon entstehen. Entsprechende Versuche machte *Cloetta* (l. c.). Bei allmählicher Steigerung von Brechweinsteingaben bei Hunden trat in keinem Fall Abnahme der Empfindlichkeit ein. Es ergab sich, daß bei Steigerung der Antimongaben eine verhältnismäßig größere Menge Antimon im Harn ausgeschieden wird. *Cloetta* schließt daraus, daß die Resorptionsgröße mit der Steigerung der Dosis allmählich zunimmt. *Brunner*[23] kam mit anderen Substanzen zu denselben Ergebnissen. *Ciechanowski*[24] hat für das Kaninchen nachgewiesen, daß eine Gewöhnung an untertödliche Dosen Brechweinstein nicht eintritt. Nur *Michiels*[25] hat bei Kaninchen während 10—20 Tagen täglich ¼, ½, ¾ oder 4/5 der tödlichen Dosis intravenös gespritzt und sogar eine Gewichtszunahme erzielt. Nach *Wieland* und *Behrens*[26] gewinnt man aus den Ergebnissen der bisherigen Versuche den Eindruck, daß eine Gewöhnung an Antimon — mindestens in dreiwertiger Form — nicht zu erzielen ist. Die Versuche ergaben im Gegenteil, daß eine Vorbehandlung mit Antimon die Empfindlichkeit der Tiere steigert. Schließlich hat *Pribyl*[27] vergleichende Versuche mit Arsen und Antimon angestellt. Im Blut und Harn von Kaninchen, denen 10 mg arsenige Säure bzw. 15 mg Brechweinstein pro kg Körpergewicht verabreicht wurden, bestimmte er die Stickstoff-Fraktionen vor und nach der Vergiftung. Der Reststickstoff des Blutes nahm zu, und zwar beim Arsen mehr als beim Antimon.

Da die Angaben über die Wirkung chronisch peroral gegebener kleiner Antimondosen auf den Organismus spärlich und vor allem auch widerspruchsvoll sind, entschlossen wir uns, einige entsprechende Versuche an Kaninchen durchzuführen und zum Vergleich wegen der bekannten Ähnlichkeit der Arsenwirkung unter gleichen Bedingungen mit Arsen gefütterte Tiere anzusetzen. Wir wollten prüfen, in welcher Weise das Körpergewicht beeinflußt wurde und den Stoffwechsel auf Rest-N, Gesamt-N und Blutzucker untersuchen. Ferner sollte festgestellt werden, ob eine Gewöhnung an sonst toxische Dosen eintreten würde, und so steigerten wir die anfangs gleichen Dosen langsam. Außerdem sollte die Größe der Ausscheidung im Urin bestimmt und geprüft werden, ob und in welcher Menge das Antimon in den Haaren abgelagert wird. — Es wurden je 3 junge Kaninchen im Stoffwechselkäfig angesetzt und mit gewöhnlichem Futter ernährt. Die ersten 3 Tiere erhielten Kaliumantimonyltartrat und die anderen drei Kalium arsenicosum per os. Wir verabfolgten von einer Lösung, die 40 mg Brechwein-

[23] Brunner, O.: Arch. f. Path. u. exper. Pharm. *68*, 186 (1912).

[24] Ciechanowski, S.: Die Verteilung von Antimon in versch. Organen b. exper. Vergiftg. m. Brechweinstein. Gazeta lekarska *33*, 849 (1898; zit. nach Malys Jahresber. f. Tierchemie *29*, 134 [1900]).

[25] Michiels, F.: Diverses agonies dues au tartre stibié. Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie *25*, 217 (1921).

[26] Wieland u. Behrens, Heffters Handbuch d. exp. Pharmakologie III, 551 (1927).

[27] Pribyl, E.: Journ. of biochem. *74*, 775 (1929).

stein in 100 ccm enthielt, zunächst täglich 5 ccm/kg Körpergewicht peroral mit der Schlundsonde. Diese Dosis, die keinerlei pathologische Erscheinungen hervorrief, wurde einen Monat lang gegeben und dann langsam gesteigert (Tabelle II).

Nach 75tägiger Fütterung wurden an den Brechweinsteintieren nachstehende Untersuchungen ausgeführt:

1. Ausscheidung im Harn. Zur Bestimmung des Antimongehaltes einer bestimmten Urinmenge der längere Zeit mit gleichbleibender, geringer Menge Brechweinstein gefütterten Tiere wurde die Methodik nach *F. Henz*[28] angewandt[29]:

Die Harnmenge zweier Kaninchen wird 6 Tage lang aufgefangen und jeweils in Porzellanschalen auf dem Wasserbad eingedampft. Der gesamte Trockenrückstand wird dann auf der offenen Flamme verbrannt und der verbleibende Rest mit heißem Wasser ausgelaugt, filtriert und das Filter mit den noch zurückbleibenden Kohleteilchen im Platintiegel verbrannt. Den Rückstand in diesem Tiegel löst man mit wenig verdünnter Salzsäure auf, filtriert, wäscht mit heißem Wasser nach und gibt das Filtrat mit dem oben erhaltenen, wässerigen Auszug in ein Becherglas. Die Lösung wird mit konzentrierter Salzsäure versetzt, und zwar mit etwa 10 ccm auf je 100 ccm Lösung. Hierauf wird bis zum Sieden erhitzt und dann in die siedend heiße Lösung Schwefelwasserstoff eingeleitet. Das Antimontrisulfid (Sb_2S_3) fällt aus dieser Lösung zunächst gelblich aus; der Niederschlag wird dann rötlich, schließlich ganz schwarz und nimmt kristallinische Form an. Die Dauer des ganzen Prozesses, die Fällung eingerechnet, beträgt 30—35 Minuten. Man erhält zum Schluß einen schweren, dichten, kristallinischen Niederschlag von Antimontrisulfid, der sich schnell absetzt. Der Niederschlag wird durch Porzellanfilter (A 1, Staatl. Porzellanmanufaktur, Berlin) filtriert. Als Waschflüssigkeit dient verdünnte Essigsäure, die mit Schwefelwasserstoff gesättigt ist. Der Porzellantiegel wird dann in einem Trockenofen unter Kohlensäure bei 280—300° zwei Stunden lang getrocknet. Innerhalb dieser Zeit ist im allgemeinen stets Gewichtskonstanz erreicht.

Kaninchen	Zur Analyse verwandte Urinmenge	darin enthaltene Menge g Sb_2S_3	mg Antimon	mg Sb/l Urin
I	1915 ccm	0,0012	0,86	0,45
II	1676 ccm	0,0082	5,86	3,5

Es ergibt sich, daß bei ganz geringen Mengen Sb pro Tag (bis zu 10 mg/Tier) dauernd Sb im Harn ausgeschieden wird und nachweisbar ist (s. o. Cloetta-Chittenden-Brahmachari).

2. Ausscheidung in den Haaren. Um eine etwaige Ablagerung in den Haaren, wie sie nach *Pouchet* l. c. in Spuren auftreten soll,

[28] Henz, F., b. Treadwell, F. P.: Kurzes Lehrbuch der analytischen Chemie, S. 179 (1930), Band II.

[29] Die Methodik der „feuchten Veraschung" mit Salpetersäure u. Wasserstoffsuperoxyd nach L. Pincussen (Mikromethodik, G. Thieme 1930) erwies sich als ungeeignet, da sich bei diesem Verfahren in der schließlich resultierenden Aschenlösung große Mengen anorganischer Salze abschieden, die ein Abfiltrieren des Antimonsulfids unmöglich machten.

quantitativ zu bestimmen, benutzten wir dieselbe Methode der trockenen Veraschung wie bei der Harnuntersuchung (s. o.). Eins der Antimontiere wurde nach 75tägiger Fütterung (Kaninchen 2, Tab. II) mit geringen Mengen Brechweinstein (täglich bis 12 mg, insgesamt 0,36 g) geschoren. Die Haare wurden nach Bestimmung des Gewichtes in einer Porzellanschale auf der offenen Flamme verbrannt und die Asche wie oben weiter behandelt. Die von uns analysierte Haarmenge betrug 19,5 g; darin fanden wir 4,4 mg% = 0,004% Antimon. — Derselbe Versuch wurde dann an demselben Tier nach 120tägiger konstanter Fütterung wiederholt. Entsprechend der größeren zugeführten Menge Antimon seit der ersten Analyse (täglich bis 20 mg, insgesamt 1,14 g), wurden jetzt in 16,33 g Haaren 0,0203% gefunden. Hiermit konnten wir die oben erwähnten Angaben von *Cloetta* bestätigen. Interessant ist die Feststellung von *Heffter*[30], daß nach wiederholter Aufnahme von Arsenik dieses Gift in Mengen von 0,01—0,05% in den Haaren abgelagert wird. Diese von *Heffter* für Arsen angegebenen Werte stimmen mit unseren für Antimon gefundenen überein.

3. Chronische Fütterung an Kaninchen.

Tabelle II.

Brechweinstein.

Kan.	Gew.	1.6./1.7.	Gew.	1.7./1.8.	Gew.	1.8./1.9.	Gew.	1.9./1.10.
I	3600g	2mg/Tier/die	2850	bis 4mg	2810	bis 12mg	2250	bis 20mg
II	3730g	2mg/Tier/die	3270	bis 4mg	3380	bis 12mg	3104	bis 20mg
III	2850g	2mg/Tier/die	2500	† 19. 7.				

Kal. arsenic.

Kan.	Gew.	1.6./1.7.	Gew.	1.7./1.8.	Gew.	1.8./1.9.	Gew.	1.9./1.10.
Ia	3470g	2mg/Tier/die		† 23.6.36				
IIa	2780g	2mg/Tier/die	2180	bis 4mg	2320	† 27. 8.		
IIIa	4520g	2mg/Tier/die	3680	† 19.7.				

Vom 1. X. an wurden die beiden Antimontiere I und II allein weitergefüttert. Nach Angaben von *Michiels* bzw. *Masoin* soll die letale Dosis für Kaninchen bei peroraler Fütterung für Brechweinstein 12,5 mg/kg betragen. Von *Wieland, H.* und *Behrens, B.*[31] werden jedoch 55—65 mg/kg Körpergewicht als tödliche Dosis bei peroraler Verabfolgung angenommen. Bei Kaninchen I wurde daraufhin die Brechweinsteinmenge vom 1. X.—15. X. bis auf 40 mg und bei Kaninchen II bis auf 48 mg/kg täglich gesteigert, wobei also die letale Dosis, die *Michiels* angegeben hat, bei weitem überschritten wurde. Zur Kontrolle erhielten zwei weitere Kaninchen einmal die gleichen Mengen Brechweinstein per os. Vergiftungserscheinungen traten jedoch nicht auf.

[30] Heffter, A.: Vierteljahresschrift f. gerichtliches u. öffentliches Sanitätswesen. (3) *49*, 194 (1915).

[31] Wieland u. Behrens: Handbuch der exper. Pharmakologie. J. Springer, Berlin 1917, Bd. 3, I, S. 536.

Ebenso blieben zwei weitere Kaninchen völlig gesund, die mit der von *Wieland* s. o. angegebenen letalen Dosis (55—65 mg/kg) gefüttert worden waren. Wir nahmen daraufhin systematische Versuche vor, um zunächst diejenige kleinste Brechweinsteindosis zu finden, die bei einmaliger peroraler Verabfolgung sicher tödlich wirkt und kamen hierbei zu dem Ergebnis, daß die Eingabe von 115—125 mg Brechweinstein pro kg Körpergewicht (in Form einer 0,6%igen Lösung verabfolgt) eine innerhalb von 24—48 Stunden tödlich endende Vergiftung bewirkt. Die einmalige perorale Gabe von 110 mg/kg wurde stets überlebt, jedoch trat der Tod ein, wenn diese Dosis zweimal (in einem Falle dreimal) im Abstand von 24 Stunden gegeben wurde. Wir steigerten daher bei unseren beiden Versuchstieren die Brechweinsteinmengen jetzt rascher (täglich um 8mg/kg), bis die Tiere schließlich 100 mg/kg Körpergewicht erhielten. Diese Dosis wurde 8 Tage lang beibehalten und dann um 5 mg gesteigert. Tier I starb, nachdem ihm diese Dosis 2 Tage lang zugeführt worden war. Tier II erhielt während 5 Tagen täglich 105 mg/kg und schließlich eine Woche lang 110 mg Brechweinstein/kg Körpergewicht per os.

Eine wesentliche Herabsetzung der Empfindlichkeit gegen Brechweinstein wurde also bei diesen Versuchen nicht erzielt. Immerhin vertrug Kaninchen II eine Dosis 8 Tage lang, die bei vielen Kaninchen bei einmaliger, bei den anderen bei zweimaliger Verabfolgung tödlich wirkte. Auch Kaninchen I starb erst, nachdem es 105 mg Brechweinstein/kg Körpergewicht zweimal im Abstand von 24 Stunden erhalten hatte. Da dem Tier 5 Monate lang Brechweinstein zugeführt worden war, und zwar in den letzten Wochen Dosen, die bereits direkt an die bei einmaliger Verabfolgung tödlichen heranreichten, möchten wir daher glauben, daß auch bei diesem Tier eine gewisse Toleranzsteigerung gegen dieses Gift aufgetreten ist. Hierfür sprechen auch einige weitere Versuche, die zeigten, daß bei nicht vorbehandelten Kaninchen Brechweinstein bereits in einer Dosis von 90 mg/kg Körpergewicht nach 8tägiger Verabfolgung tödlich wirkt.

Zu erwähnen ist noch, daß bei den beiden chronisch mit Antimon gefütterten Tieren eine stetige Gewichtsabnahme festzustellen war. Die bei *Pouchet* s. o. angegebene Parese der Hinterbeine und Diarrhoen konnten wir nicht bestätigen.

Es wurden weiterhin nach zweimonatiger Fütterung von 6 mg Brechweinstein pro Tag und Tier Blutzucker, Rest- und Gesamt-N bestimmt, und zwar an zwei Antimontieren und zum Vergleich an einem Arsentier. Wie oben erwähnt, stellte *Pribyl* (l. c.) fest, daß der Reststickstoff des Blutes bei einmaliger Arsen- bzw. Antimongabe zunahm, und zwar beim Arsen mehr als beim Antimon. Auch *O. Gähtgens* s. o. stellt ein erhebliches Steigen der Stickstoffausscheidung fest, während bei *Chittenden* und *Blake* (s. o.) die Stickstoffausscheidung bei der Zufuhr von Sb_2O_3 ein wenig erhöht ist. Die von uns erhaltenen Werte zeigen jedoch keine Veränderung des Blutzuckers und der Stickstoffraktionen. S. Tabelle III.

Tabelle III.

Kan.	Blutzucker	Rest-N.	Gesamt-N.
I Sb	0,071%	38,0 mg%	1,00 g%
II	0,072%	36,0 mg%	1,05 g%
I As	0,097%	40,0 mg%	1,12 g%

Pathologische Veränderungen. *Else Petri* im Handbuch von *Henke* und *Lubarsch* gibt an, daß als Merkmal der chronischen Allgemeinvergiftung die Neigung der Organe zur Fettspeicherung zu nennen ist, die sich in erster Linie zusammen mit Glykogenschwund an der Leber bemerkbar macht, während bei akuter Vergiftung die Leber im allgemeinen nicht oder nur gering in Mitleidenschaft gezogen wird. Dies konnten wir auch bei unseren Tieren, die längere Zeit Brechweinstein bekommen hatten, bestätigen. Neben Verfettung fanden sich schwere alterative Veränderungen, besonders an Leber und Herz. Die schweren Leberveränderungen, die kürzlich von *Weese* bei subakuter Brechweinsteinvergiftung beschrieben wurden, fanden sich in unseren Versuchen bei einigen Tieren, die nach drei im Abstand von 24 Stunden verabfolgten intravenösen Gaben von je 12 mg Tartarus stibiatus pro kg Körpergewicht gestorben waren, ebenfalls. Die pathologischen Veränderungen der Niere waren dagegen etwas leichter als in den von *Weese* mitgeteilten Fällen. Bei allen Tieren konnten ferner degenerative Myocardveränderungen festgestellt werden. Verhältnismäßig leicht waren zumeist die Veränderungen des Magen-Darmtraktes. Oft konnten nur Ödem der Darmschleimhaut, eine leichte Hyperämie und ein mehr oder minder ausgesprochener Desquamativkatarrh festgestellt werden. Bei den Veränderungen am Magen-Darmtraktus konnte übrigens häufig nicht sicher entschieden werden, wie weit sie postmortal bedingt waren.

Zusammenfassung.

1. Es wurden Versuche an Kaninchen vorgenommen, durch chronische perorale Verabfolgung von Brechweinstein in allmählich ansteigender Dosis eine Toleranzsteigerung gegen dieses Gift herbeizuführen.

2. Obwohl bei diesen Versuchen, die sich über 6 Monate erstreckten, die Steigerung von völlig harmlosen bis toxischen Dosen sehr vorsichtig geschah, starben die Tiere bereits bei einer Dosis, die von nicht vorbehandelten Kaninchen bei einmaliger Verabfolgung zumeist überstanden wird.

Eine gewisse Gewöhnung an Brechweinstein scheint bei unseren Tieren trotzdem vorgelegen zu haben, denn weitere Versuche zeigten, daß nicht vorbehandelte Kaninchen bei mehrmaliger Verabfolgung einer Brechweinsteindosis eingehen, die erheblich kleiner war als die, die von unseren „chronischen Tieren" wochenlang vertragen wurde.

Die Ausscheidung des Antimons im Urin und die Ablagerung in den Haaren wurde bei den chronisch mit Brechweinstein gefütterten Tieren mehrfach untersucht.

Die Bestimmung des Blutzuckers, des Gesamt-N und Rest-N des Serums ergab normale Werte.

Die histologische Untersuchung der inneren Organe der an chronischer oder subakuter Brechweinsteinvergiftung gestorbenen Kaninchen ergab besonders in der Leber die schweren in der Literatur beschriebenen Veränderungen.

Herrn Dr. Oelkers danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. Vincke für die liebenswürdige Unterstützung bei der Ausführung der Versuche.

LEBENSLAUF.

Am 2. März 1913 wurde ich, Max Wieland, als Sohn des Schlachtermeisters Karl Wieland und seiner Ehefrau Olga, geb. Kröger in Hamburg geboren. Ostern 1931 bestand ich die Reifeprüfung an der Oberrealschule zu Eimsbüttel. Ich studierte an der Hansischen Universität und erhielt am 20. April 1936 daselbst die zahnärztliche Approbation.